



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Разработать модель прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий на основании данных профиля цитокинов и показателей системы иммунитета у пациентов с инфарктом миокарда.

Материалы и методы. Исследование проведено у 23 пациентов с диагнозом инфаркт миокарда, верифицированного по данным коронароангиографии, результатам электрокардиограммы и биохимического анализа крови. Всем пациентам было проведено стентирование симптом-связанных артерий. Оценивали уровни интерлейкинов 4, 6, 8, 10 и 18, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), сосудистой адгезионной молекулы sVCAM-1, показателей системы иммунитета (Т- и В-клеточный иммунитет, IgA, IgG, IgM, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс лейкоцитов, циркулирующие иммунные комплексы), активность нейтрофильной эластазы и БАПНА-амидазы в сыворотке крови.

Результаты. При использовании дискриминантного анализа, «деревьев классификации» выявлено, что возраст, уровень ИЛ-6 и IgG могут применяться в качестве параметров (реперные значения) для отнесения пациентов в группу высокого или низкого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, в группу высокого риска попадают пациенты старше 52 лет с уровнем ИЛ-6 менее 1,19 пг/мл и более 4,83 пг/мл и уровнем IgG более 9,075 г/л. Неблагополучный исход предсказывается в 100% случаев, благополучный — в 80% случаев, 88,5% — процент правильного прогноза. На основании полученных результатов использования логистической регрессии с последующим ROC-анализом исследуемых факторов разработана модель прогнозирования, которая включает в себя возраст пациентов, уровень ИЛ-6, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, количество активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарный индекс лейкоцитов. AUC модели (площадь под кривой) — 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0), чувствительность — 80%, специфичность — 90,9%.

Заключение. Разработанная модель позволяет прогнозировать возникновение у пациентов с инфарктом миокарда повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: прогнозирование, сердечно-сосудистые события, стентирование, система иммунитета, инфаркт миокарда

Objective. To design the model to predict the recurrent cardiovascular events within 1 year including parameters of the cytokine profile and immune system in patients with myocardial infarction after coronary artery stenting.

Methods. The patients (n=23) with the diagnosis of myocardial infarction, verified according to coronary angiography, electrocardiogram results and biochemical blood test took part in the study. The stent-application procedure of symptom-related coronary arteries was performed in all symptomatic patients. The levels of interleukins 4, 6, 8, 10 and 18, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), vascular adhesion molecule sVCAM-1, immune system parameters (T- and B- cell immunity, IgA, IgG, IgM, phagocytic number, phagocytic index of leukocytes, circulating immune complexes), activity of neutrophil elastase and BAPNA-amidase in blood serum were evaluated.

Results. Discriminant analysis with «Classification trees» revealed that age, IL-6 level and IgG could be used as parameters (reference values) for assigning patients to the group of high or low risk of recurrent cardiovascular disease. Thus, patients over 52 years old with IL-6 levels less than 1.19 pg/ml and more than 4.83 pg/ml and IgG levels more than 9.075 g/l are at high risk. An unfavorable outcome is predicted in 100% of cases, favorable — in 80% of cases, and 88.5% is the percentage of correct prognosis. Based on the obtained results of logistic regression using with subsequent ROC analysis of the studied factors, the prediction model includes the age of patients, the level of IL-6, IgG, circulating immune complexes, the number of active T-lymphocytes (CD3+CD4+HLA-DR+), and the phagocytic index of leukocytes AUC of the model (area under the curve) = 0.845 (95% CI 0.645-1.0), sensitivity — 80%, specificity — 90.9% was designed.

Conclusion. The designed model allows predicting the occurrence of recurrent cardiovascular events in patients with myocardial infarction within 1 year after coronary artery stenting.

Keywords: prediction, cardiovascular events, stenting, immune system, myocardial infarction



Научная новизна статьи

Впервые создана модель прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда, основанная на определении возраста пациентов, уровня ИЛ-6 и IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), количества активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарного индекса лейкоцитов.

What this paper adds

For the first time, the model for predicting recurrent cardiovascular events within one year in patients with myocardial infarction after coronary artery stenting, based on determining of patient's age, the level of IL-6 and IgG, circulating immune complexes, the number of active T-lymphocytes (CD3+CD4+HLA-DR+), and the phagocytic index of leukocytes has been designed.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из самых серьезных и неразрешенных проблем для большинства стран мира с высокой продолжительностью жизни. Эксперты ВОЗ прогнозируют как дальнейший рост сердечно-сосудистых заболеваний, так и увеличение смертности от этой патологии, что обусловлено старением населения, их образом жизни и ростом сопутствующих неинфекционных заболеваний [1].

Республика Беларусь занимает шестое место в мире по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которая остается одной из главных медико-социальных проблем страны [2]. Согласно данным национального статистического комитета, за 2018 год сердечно-сосудистые заболевания выявлены впервые у 313 тыс. человек (3304 на 100 тысяч населения), из которых у 13 350 (141 на 100 тысяч населения) диагностирована одна из форм ишемической болезни сердца (ИБС) – инфаркт миокарда (ИМ), при этом по сравнению с 2017 годом эта цифра выросла в среднем на 1,8% [3]. В связи с тем, что ИМ является одной из основных причин смерти (54% всех смертей в 2018 году) среди трудоспособного населения, проблема своевременной диагностики, первичной и вторичной профилактики данного заболевания является приоритетной задачей для здравоохранения Республики Беларусь [3].

Одной из этиологических причин ИБС является атеросклеротическое поражение артерий, при этом основным механизмом развития острых сердечно-сосудистых событий является дестабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим ее разрывом или эрозией и образованием тромботических масс, блокирующих кровотоки в симптом-связанной артерии [4].

В настоящий момент в качестве одного из эффективных методов лечения острых сердечно-сосудистых событий признается активная хирургическая тактика, а именно тромбэкстракция и ангиопластика со стентированием симптом-связанной артерии [5]. В то же время

послеоперационные осложнения в ранний послеоперационный период развиваются у 1,7-5% пациентов, а возникновение, в частности, рестеноза стента с лекарственным покрытием, по некоторым данным, может наблюдаться у 5-10% пациентов в течение первых 6 месяцев после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), что неблагоприятно сказывается на качестве жизни данных пациентов [6]. В качестве одного из независимых факторов риска осложнений ЧКВ стоит рассматривать воспаление, возникающее в ответ на повреждение сосудистой стенки при имплантации стента в коронарную артерию [7].

В последние годы изменилась концепция патогенеза атеросклероза в пользу воспаления сосудистой стенки, где нарушение липидтранспортной системы остается только составной частью, а движущей силой является система иммунитета и эндотелий [8]. В связи с этим происходит поиск новых методов диагностики различных форм ИБС, с помощью которых заболевание может быть обнаружено на ранних стадиях, а также возможно осуществление первичной и вторичной профилактики этой патологии [9]. Так, в работах отечественных и зарубежных ученых [10] показана значимая роль цитокинов как биомаркеров субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза при хронической ИБС, остром коронарном синдроме (ОКС) и в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Значительный вклад цитокинов в развитие атеросклероза послужил основой для выделения такого понятия, как «мультифокальная» ранимость АСБ. В качестве «распространителей нестабильности» выделяются следующие цитокины: ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α. Они могут способствовать развитию сосудистого воспаления на значительном удалении от нестабильной бляшки и, соответственно, повышать риск развития атерогенеза и атеротромбоза других сосудистых регионов [10]. Однако уровень циркулирующих цитокинов необязательно отражает их действительную активность, поэтому определение разнонаправленных цитокинов в сочетании с другими показателями, не отражаю-

щими субклиническое воспаление, сможет стать основой для создания новых прогностических моделей развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель. Разработать модель прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий на основании данных профиля цитокинов и показателей системы иммунитета у пациентов с инфарктом миокарда.

Материал и методы

Обследовано 23 пациента мужского пола в возрасте от 43 до 65 лет с диагнозом инфаркта миокарда, которым было проведено стентирование коронарных артерий, а также 26 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте от 38 до 60 лет. Клиническое обследование и лечение пациенты проходили на базе кардиологического отделения учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в период с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г., а обследование лиц из контрольной группы было проведено на базе клиники Витебского государственного медицинского университета в период с декабря 2017 г. по май 2018 г. Диагностика ИМ (ОКС с подъемом ST) осуществлялась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов от 2017 г. [11]. Диагноз был верифицирован по данным коронароангиографии, результатов ЭКГ и биохимического анализа крови. У 8 пациентов (34,9%) был верифицирован не Q-ИМ левого желудочка переднее-перегородчатой области, у 15 пациентов (65,2%) – Q-ИМ левого желудочка (у 10 пациентов – ИМ нижней стенки, у 4 пациентов – ИМ передне-перегородчатой области, у 1 пациента – ИМ задне-базальных отделов). Все ИМ относились к 1 типу – спон-

танному ИМ. Тяжесть сердечной недостаточности определялась согласно функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Сердечная недостаточность 1-й степени выявлена у 22 пациентов (95,6%), 2-й степени – у 1 пациента (4,4%).

Критерии исключения из исследования следующие: верифицированные онкологические, гематологические заболевания; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; острые и прогрессирующие заболевания печени и почек; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; тяжелые нарушения ритма и проводимости (AV-блокада 2-3 степени, фибрилляция предсердий, экстрасистолия высокой градации); сердечная недостаточность III-IV ФК; врожденные и приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; фракция выброса левого желудочка по данным УЗИ менее 50%; хроническая венозная недостаточность с тромбозами и тромбофлебитами; клинические проявления заболеваний щитовидной железы; системные заболевания соединительной ткани; лица, на момент осмотра злоупотребляющие алкоголем и курящие.

В таблице 1 отражены клинические параметры, выявленные у обследованных пациентов.

Лечение пациентов проводилось согласно клиническому протоколу диагностики и лечения ОКС с и без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардией (Приложение 2 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 06.06.2017 №59). Средний срок госпитализации в стационаре составил 12 ± 3 суток, что приходится на острейший и острый период развития инфаркта миокарда, в дальнейшем осуществлялась реабилитация пациентов в учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический кардиологический центр» на протяжении не менее 14 суток.

Таблица 1

Клиническая характеристика в обследованных группах

Показатели	Значения в группе с ИМ, n=23	Значения в контрольной группе, n=26	p
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$57,1 \pm 10,2$	$47 \pm 7,3$	0,056
Индекс массы тела, $кг/м^2$, $M \pm \sigma$	$25,26 \pm 2,4$	$24,97 \pm 0,87$	0,073
Длительность стенокардии, лет	$0,5 \pm 0,15$	—	—
Длительность артериальной гипертензии, лет	$2,0 \pm 1,8$	—	—
Однососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	14 (60,8%)	—	—
Двухсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	8 (34,7%)	—	—
Трехсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	1 (4,3%)	—	—
Поражение правой коронарной артерии, n (%)	17 (73,9%)	—	—
Поражение передней межжелудочковой артерии, n (%)	13 (56,5%)	—	—
Поражение огибающей артерии, n (%)	12 (52,1%)	—	—
Баллы по шкале Syntaxscore I, $M \pm \sigma$	$8,5 \pm 3,4$	—	—

Забор крови проводили после двенадцати-часового голодания утром из *v. ulnaris* в первые сутки госпитализации и на 12-14-е сутки. Кровь центрифугировали при 10000 об./мин. 10-15 минут. Полученную сыворотку хранили в морозильной камере при -20°C не более 12 месяцев до проведения исследования.

Определение уровня интерлейкинов 4, 6, 8, 10 и 18, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), сосудистой адгезионной молекулы sVCAM-1 проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории ВГМУ, согласно инструкциям по применению производителей цитокинов (компания Вектор-Бест (РФ) и Cloud-CloneCorp (США) для sVCAM-1), активность нейтрофильной эластазы и БАПНА-амидазы в сыворотке крови определяли по соответствующим методикам [12]. Оценка показателей системы иммунитета (Т- и В-клеточный иммунитет, IgA, IgG, IgM, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, ЦИК) проводилась согласно общепринятой методике [13].

Коронарография выполнялась в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» на ангиографах Infinix VF-I (Toshiba), AXIOM dFA (Siemens).

Статистика

База данных была создана в программе EXCEL.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA v.10.0 (лицензия STA999K347156W) и MedCalc 15.8. Были использованы следующие статистические методы:

— параметрические методы: оценка среднего значения и стандартного отклонения;

— непараметрические методы: расчет значимости различий в независимых группах наблюдения по критерию Манна-Уитни, в за-

висимых группах — по критерию Уилкоксона;

— дискриминантный анализ с пошаговым включением;

— иерархический анализ методом «деревьев классификации», методом CART;

— логистический регрессионный анализ для бинарной переменной;

— ROC-анализ.

Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов отображены в таблице 2.

На рисунке 1 представлены показатели профиля цитокинов и протеолитических ферментов спустя 12-14 суток госпитализации (перед выпиской из стационара). Статистически значимые различия по критерию Уилкоксона были получены только по уровню ИЛ-6 ($p=0,017$), ИЛ-10 ($p<0,001$).

Результаты исследования показателей системы иммунитета отображены в таблице 3.

На рисунке 2 представлены показатели системы иммунитета на 12-14-е сутки госпитализации. Различия по сравнению с первыми сутками также оценивались по критерию Уилкоксона.

Выявлено, что у пациентов при повторном заборе крови спустя 12-14 дней статистически значимо увеличивался уровень всех исследуемых иммуноглобулинов (IgA, $p=0,014$; IgM, $p=0,012$; IgG, $p=0,03$) и В-лимфоцитов ($p=0,04$).

Спустя 12 месяцев был произведен опрос пациентов на предмет возобновления симптомов ИБС и/или появления новых симптомов (боли за грудиной, перебои в работе сердца, одышка, повышенное АД) и повторной госпитализации в стационар по поводу основного заболевания. Пациенты ответили на все предложенные вопросы (таблица 4).

Таблица 2

Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов в 1-е сутки госпитализации

Параметр	Значения в группе с ИМ, $M \pm \sigma$	Значения в контрольной группе, $M \pm \sigma$	Критерий Колмогорова-Смирнова для обеих групп
ИЛ-4, пг/мл	0,63±0,43	0,53±0,32	0,158 p>0,2
ИЛ-6, пг/мл	8,54±5,4	1,03±0,78	0,246 p=0,1
ИЛ-8, пг/мл	18,824±8,3	10,12±2,3	0,278 p=0,1*
ИЛ-10, пг/мл	2,74±0,85	3,25±1,35	0,286 p=0,1*
ИЛ-18, пг/мл	194,81±107,3	221,23±54,7	0,156 p>0,2
ФНО-α, пг/мл	13,423±5,83	8,45±3,67	0,251 p=0,1
sVCAM-1, пг/мл	44,919±16,76	36,79±9,4	0,114 p>0,2
Эластаза, пкат	0,527±0,223	0,456±0,226	0,154 p>0,2
БАПНА-амидаза, пкат	1,82±0,959	1,193±0,65	0,123 p>0,2

Примечание: * — при исключенных высказывающих значениях.

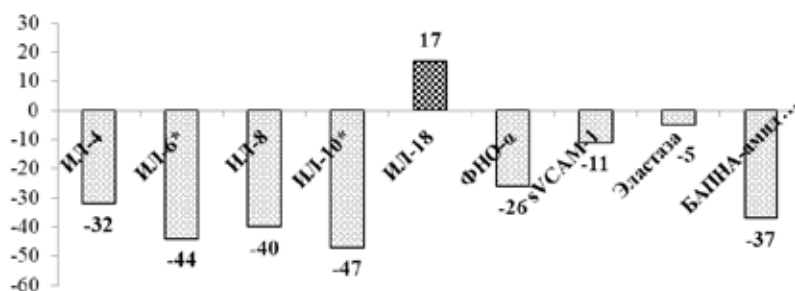


Рис. 1. Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов с ИМ на 12-14-е сутки госпитализации в сравнении с 1-ми сутками госпитализации, %.

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели системы иммунитета у обследованных пациентов в 1-е сутки госпитализации

Параметр	Значение в группе с ИМ, $M \pm \sigma$	Значение в контрольной группе, $M \pm \sigma$	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$9,83 \pm 2,89$	$6,7 \pm 2,34$	$< 0,001$
Лимфоциты, %	$24,0 \pm 10,0$	$35 \pm 4,1$	0,001
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,28 \pm 0,97$	$2,749 \pm 0,45$	0,026
Т-лимфоциты общие ($CD3^+$), %	$46,28 \pm 5,31$	$56,84 \pm 8,2$	$< 0,001$
Т-лимфоциты общие ($CD3^+$), $10^9/\text{л}$	$0,95 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,25$	$< 0,001$
Т-лимфоциты активные ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$), %	$27,76 \pm 4,33$	$27,5 \pm 5,45$	$> 0,05$
Т-лимфоциты активные ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$), $10^9/\text{л}$	$0,569 \pm 0,08$	$0,679 \pm 0,06$	$> 0,05$
Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), %	$27,04 \pm 4,45$	$29,06 \pm 3,47$	$> 0,05$
Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), $10^9/\text{л}$	$0,553 \pm 0,086$	$0,473 \pm 0,076$	$> 0,05$
Т-супрессоры ($CD3^+CD8^+$), %	$19,23 \pm 4,39$	$21,6 \pm 5,67$	$> 0,05$
Т-супрессоры ($CD3^+CD8^+$), $10^9/\text{л}$	$0,395 \pm 0,088$	$0,415 \pm 0,085$	$> 0,05$
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	$1,57 \pm 0,73$	$1,85 \pm 0,56$	$> 0,05$
В-лимфоциты ($CD19^+$), %	$17,31 \pm 5,62$	21 ± 2	0,03
В-лимфоциты ($CD19^+$), $10^9/\text{л}$	$0,31 \pm 0,095$	$0,41 \pm 0,9$	$> 0,05$
IgA, г/л	$2,12 \pm 0,93$	$2,59 \pm 0,26$	0,045
IgM, г/л	$0,73 \pm 0,33$	$1,14 \pm 0,3$	0,04
IgG, г/л	$9,91 \pm 2,23$	$13,66 \pm 3,4$	0,035
ЦИК, ед.	$78,61 \pm 31,36$	$49,3 \pm 14,6$	0,038
Фагоцитарный индекс, %	$73 \pm 12,05$	$71,49 \pm 4,7$	$> 0,05$
Фагоцитарное число, ед.	$11,54 \pm 3,04$	$9,86 \pm 1,5$	$> 0,05$

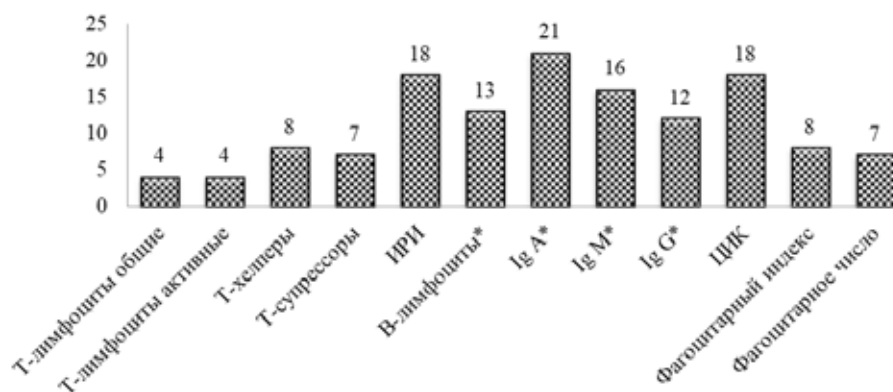


Рис. 2 Изменение показателей системы иммунитета на 12-14-е сутки в сравнении с 1-ми сутками госпитализации у обследованных пациентов с ИМ, %.

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Результаты опроса оперированных пациентов спустя 12 месяцев после выписки

Параметр	Повторная госпитализация	Боли за грудиной (стенокардия)	Перебои в работе сердца (аритмия)	Одышка	Повышенное АД
Количество пациентов, n (%)	5 (21,7%)	12 (52,1%)	6 (26%)	4 (17,3%)	8 (34,7%)
Госпитализированные пациенты, n (% от пациентов с жалобами)		5 (71,4%)	4 (66,7%)	4 (100%)	4 (50%)

На основании полученных данных был проведен дискриминантный анализ для выявления показателей, которые можно использовать для создания предполагаемой модели прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после стентирования коронарных артерий. Таким образом, все пациенты были распределены на две группы: в группу 1 (неблагополучие) вошли пациенты, которые были повторно госпитализированы по причине обострения кардиальной патологии, и группа 2 (благополучие) была представлена пациентами с благополучным течением на протяжении года. Отбор переменных производился методом пошагового включения. Полученные данные представлены в таблице 5.

Полученные результаты не определяют фагоцитарный индекс лейкоцитов в качестве статистически значимой переменной для предполагаемой модели по критерию F (Фишера), однако при ее исключении доля правильно предсказанных пациентов с предполагаемым развитием повторных сердечно-сосудистых событий значительно сокращается. При включении данного показателя в модель выявляются 80% неблагоприятных исходов и 90% благоприятных исходов, 85,71% — процент правильного прогноза.

Для поиска алгоритма принятия решения об отборе пациентов, нуждающихся в усиленном наблюдении после ЧКВ и стентирования на основе данных дискриминантного анализа

было создано т.н. «дерево классификации» представленное на рисунке 3. В качестве типа ветвления, представляющего концептуально простой подход, реализован алгоритм одномерного ветвления по методу CART (Classification And Regression Trees). Для построения деревьев классификации, осуществлялся полный перебор всех возможных вариантов одномерного ветвления. В качестве меры неоднородности использован метод Джинни. Стоимости ошибок были выбраны равные для обеих групп наблюдения.

Полученные результаты определяют возраст, уровень ИЛ-6 и IgG в качестве параметров (реперные значения) для отнесения пациентов в группу высокого или низкого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, в группу высокого риска попадают пациенты старше 52 лет с уровнем ИЛ-6 менее 1,19 пг/мл и более 4,83 пг/мл и уровнем IgG более 9,075 г/л. Неблагополучный исход предсказывается в 100% случаев, благополучный — в 80% случаев, 88,5% — процент правильного прогноза.

Для построения модели прогнозирования была выполнена логистическая регрессия с составлением специальной формулы для расчета результатов.

$$Y = \exp(-14,26 + 0,239 * X_1 + 0,11 * X_2 - 0,006 * X_3 + 0,0067 * X_4 - 0,13 * X_5 + 0,22 * X_6) / (1 + \exp(-14,26 + 0,239 * X_1 + 0,11 * X_2 - 0,006 * X_3 + 0,0067 * X_4 - 0,13 * X_5 + 0,22 * X_6)),$$

где X_1 — возраст пациентов, лет; X_2 — количе-

Таблица 5

Результаты поиска параметров для модели прогнозирования на основе дискриминантного анализа

N=23		Итоги анализа дискриминантных функций (инфаркт миокарда)				
		Шаг 6, Переменных в модели: 6; Группирующий: Результат отдаленный (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,12514 прил. F (6,11)=12,817 p<0,0002				
		Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ. (1,11)	p-уров.	Толер. 1-толер. (R-кв.)
Возраст, лет		0,793	0,157	58,75	0,00001	0,166 0,833
IgG, 2-й забор (12-14-е сутки), г/л		0,292	0,427	14,75	0,0027	0,269 0,73
ИЛ-6, 2-й забор, пг/мл		0,431	0,29	26,89	0,0003	0,161 0,838
Фагоцитарный индекс лейкоцитов, 2-й забор, %		0,17	0,735	3,951	0,072	0,461 0,538
Т-лимфоциты активные (CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺), 2-й забор, %		0,231	0,540	9,349	0,01	0,324 0,675
ЦИК, 2 забор, усл. ед.		0,201	0,613	6,753	0,024	0,356 0,643

ство активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+), $10^9/\text{л}$; X3 – фагоцитарный индекс лейкоцитов, %; X4 – количество циркулирующих иммунных комплексов, единиц; X5 – уровень ИЛ-6 в пг/мл; X6 – уровень IgG в г/л.

Неблагополучный исход предсказывается в 80% случаев, благополучный – в 81,8% случаев, 80,6% – процент правильного прогноза.

На основании данных логистической регрессии была построена ROC-кривая предполагаемой модели (рисунок 4).

AUC (площадь под кривой) – 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0), чувствительность – 80%, специфичность – 90,9%, $p=0,038$. В качестве точки отсечения, рассчитанной по минимальному значению абсолютной разницы между специфичностью и чувствительностью, было выбрано значение, равное 0,463. Пациенты, имеющие расчетные значения по логистической регрессии выше указанной точки, были отнесены к группе повышенного риска повторной госпитализации (неблагополучная группа).

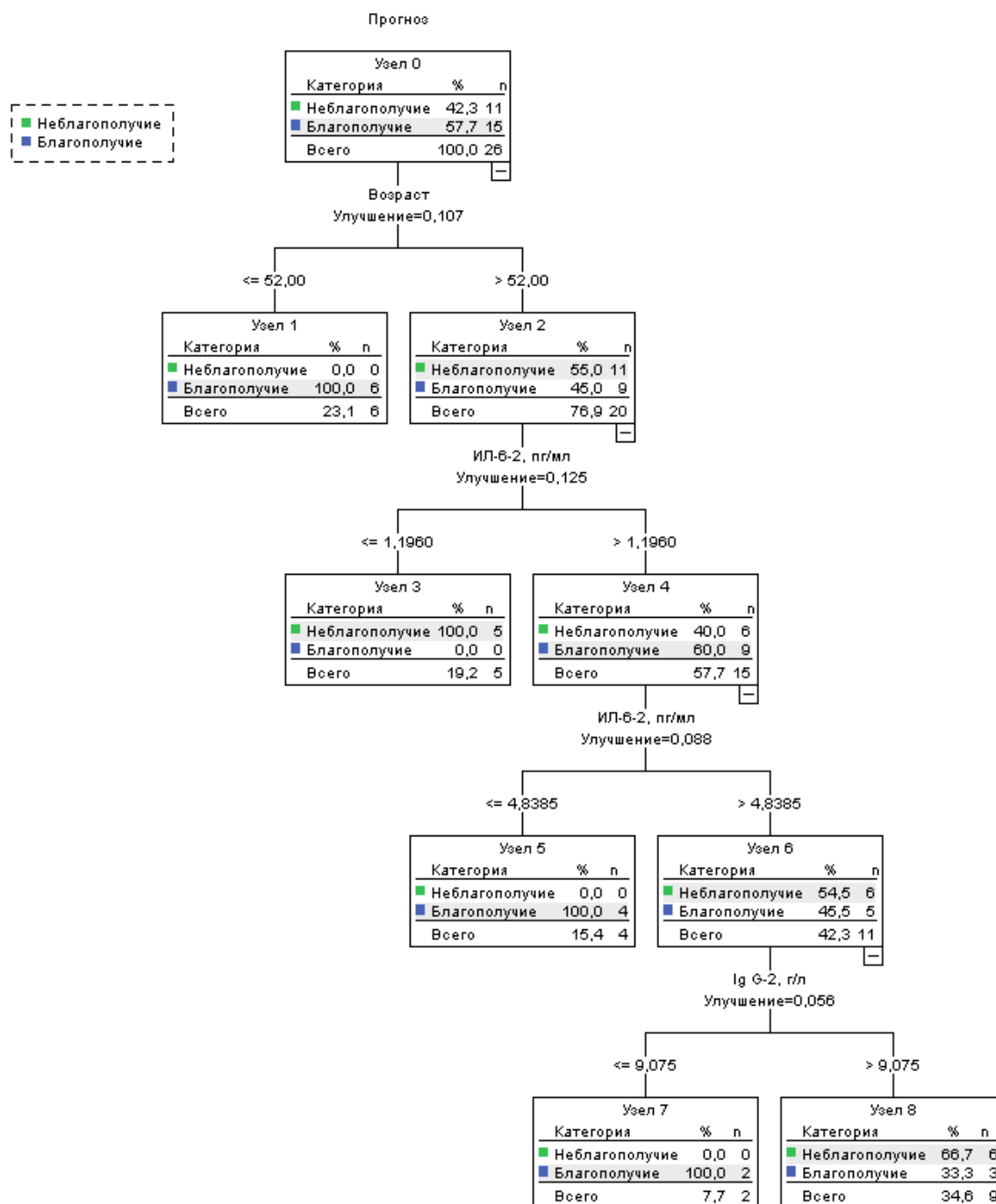


Рис. 3. «Дерево классификации» для выявления пациентов с высоким риском осложнений в течение первого года после стентирования коронарных артерий.

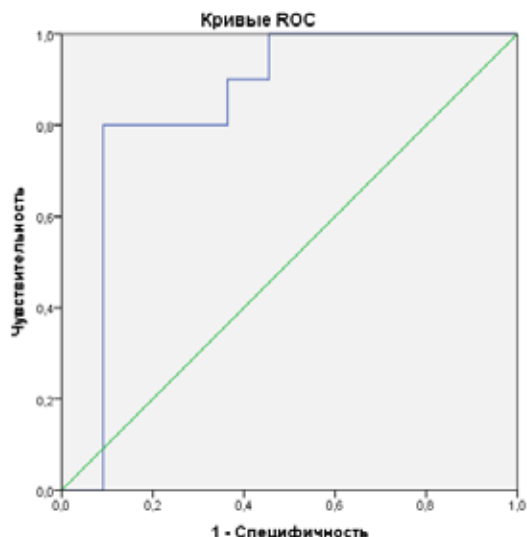


Рис. 4. ROC-кривая итоговой модели прогнозирования.

Обсуждение

Процедура ЧКВ с последующим стентированием на протяжении последних лет является эффективным методом реваскуляризации миокарда при внезапно возникшем тромбозе в той или иной коронарной артерии. Данная манипуляция не только восстанавливает кровоток в ишемизированном миокарде, но и значительно снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, которые способствуют избыточному повреждению кардиомиоцитов [10]. Так, по результатам исследований Л.Н. Слатовой было выявлено значительное снижение, практически до референсных значений, уровня провоспалительных цитокинов (кроме ФНО- α) спустя 10 суток после проведения ЧКВ [10]. С другой стороны, по данным D. E. Monopoli с соавт. [10], признаки субклинического воспаления сохраняются после проведения ЧКВ, а исходно высокий уровень провоспалительных цитокинов СРБ и ИЛ-6 способствует увеличению риска рестеноза и/или тромбоза стентов [10]. По нашим данным, уровень всех провоспалительных цитокинов (за исключением ИЛ-18) снижался спустя 12-14 суток, однако статистически достоверные результаты были получены только по уровню ИЛ-6 и ИЛ-10, поэтому субклиническое воспаление в той или иной степени активности, вероятно, сохраняется, что согласуется с выше представленными данными литературы.

Одним из наиболее эффективных «методов» лечения тех или иных форм ИБС является первичная и, наиболее часто, вторичная профилактика этих патологий, позволяющая своевременно оказать необходимую специализированную помощь пациентам в зависимости от ситуации [14]. Существующие шкалы (TIMI-score-STEMI;

PURSUIT; TIMI-score-non STEMI; CADILLAC; GRACE; PAMI risk score; PEKOPD 1-2-3; CRUSADE; SYNTAX score; BCIS-1 Myocardial Jeopardy score и др.) демонстрируют различную прогностическую мощь при оценке риска развития фатальных событий и повторного ИМ в разные сроки от момента госпитализации пациентов [10]. При этом нами найдено только 5 прогностических шкал (FRISC 2011 г, KEMScore 2011 г., модель А.В. Паниной 2013 г., модель А.В. Шмидта с соавт. 2014 г., модель Л.Н. Слатовой 2016 г.) [10, 15], учитывающих наличие тех или иных цитокинов, хотя по результатам многочисленных исследований выявлена положительная слабая корреляционная связь между баллами по шкалам CADILLAC и СРБ, ИЛ-8; GRACE и ИЛ-12; PAMI и ИЛ-12, СРБ, что говорит о применимости данных цитокинов в прогностических шкалах [10]. Необходимо отметить, что диагностическая значимость моделей, включающих цитокины, является самой высокой среди всех остальных шкал, так как специальный критерий ROC-анализа (программы математического моделирования) — AUC в этих моделях был более 0,85, что считается хорошим результатом для статистического моделирования.

По нашим данным предлагаемая модель, включающая возраст, цитокин ИЛ-6, а также другие иммунологические параметры (ЦИК, Т-лимфоциты активные (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарный индекс лейкоцитов, IgG), имеет AUC=0,845, что определяется в качестве «хорошей» модели для прогнозирования, при этом модель не требует значительных финансовых затрат, т.к. показатели системы иммунитета, представленные в модели, включены в рутинную практику, а определение ИЛ-6 не повышает в значительной степени стоимость исследования на одного пациента (не более 5 BYN).

Заключение

Разработанная модель логистической регрессии с использованием уровня ИЛ-6, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, количества Т-лимфоцитов активных (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарного индекса лейкоцитов и возраста пациентов позволяет прогнозировать возникновение повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Чувствительность модели составляет 80%, специфичность — 90,9%, ($p=0,038$). Мощьность модели охватывает 84,5% наблюдений, AUC модели (площадь под кривой) — 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0).

Финансирование

Работа выполнена в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», № госрегистрации 20181032.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета, протокол № 1 от 15.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. 10 ведущих причин смерти за 2016 год [Электронный ресурс]. *Информ Бюл ВОЗ* [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Беларусь — на шестом месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире [Электронный ресурс] [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smernosti-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-mire.html>
3. Сеть, кадры организаций здравоохранения и заболеваемость населения в Республике Беларусь за 2018 год [Электронный ресурс]. *Нац стат кабинет Респ Беларусь* [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie_2/publikatsii_3/index_7296/
4. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2984-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehv349
5. Плечев ВВ, Рисберг РЮ, Бузаев ИВ, Олейник БА, Харасова АФ. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Мед Вестн Башкортостана*. 2016;11(6):102-108. https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2016.pdf
6. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinieck S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014 Jan;100(2):153-59. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
7. Орехова ЮН, Иванченко ДН, Дорофеева НП, Мартиросов ВЮ. Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и рестеноза в анамнезе. *Мед Вестн Юга России*. 2018;9(1):70-79. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79
8. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2107-17. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036

9. Peripheral arterial diseases are «a window into cardiovascular health». European Society of Cardiology. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) — part 1 [Электронный ресурс] [дата обращения: 2020 Апрель 04]. Available from: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/peripheral-arterial-diseases-are-a-window-into-cardiovascular-health>

10. Прудников АР, Щупакова АН. Мультифокальный атеросклероз — один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. *Мед Акад Журн*. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35664244&>

11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Рос Кардиол Журн*. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158

12. Прищепенко ВА. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени. *Вестн ВГМУ*. 2019;18(4):46-59. doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.46

13. Новиков ДК, Новиков ПД, Янченко ВВ. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикой на основе моноклональных антител (инструкция на метод). *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2000;(2):31-33. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=449>

14. Xu H, Zou J, Ye X, Han J, Gao L, Luo S, Wang J, Huang C, Yan X, Dai H. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 8;10:1112. doi: 10.3389/fphar.2019.01112. eCollection 2019.

15. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Feb;7(1):2-8. doi: 10.2174/157340311795677662

REFERENCES

1. The top 10 causes of death 2016. [Elektronnyi resurs]. *Inform Biul VOZ* [data obrashcheniia: 2019 Noiab 20]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (In Russ.)
2. Belarus' — na shestom meste po smernosti ot serdechno-sosudistyk zabolevanii v mire [Elektronnyi resurs] [data obrashcheniia: 2019 November 20]. Available from: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smernosti-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-mire.html> (In Russ.)
3. Set', kadry organizatsii zdravookhraneniia i zabolevaemost' naseleniia v Respublike Belarus' za 2018 god [Elektronnyi resurs]. *Nats stat kabinet Resp Belarus'* [data obrashcheniia: 2019 November 20]. Available from: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie_2/publikatsii_3/index_7296/ (In Russ.)
4. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2984-

87. doi: 10.1093/eurheartj/ehv349

5. Plechev VV, Risberg RYu, Buzaev IV, Oleinik BA., Kharasova AF. Complications of percutaneous coronary interventions. *Med Vestn Bashkortostana* 2016;11(6):102-108. https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2016.pdf (In Russ.)

6. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinieck S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014 Jan;100(2):153-59. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

7. Orekhova IN, Ivanchenko DN, Dorofeeva NP, Martirosov VY, Shlyk SV. Informativeness of markers of systemic inflammation in patients with stable ischemic heart disease: influence of depressive symptoms and restenosis in anamnesis. *Med Vestn Iuga Rossii*. 2018;9(1):70-79. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79 (In Russ.)

8. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive immunity dysregulation in acute coronary syndromes: from cellular and molecular basis to clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2107-17. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036

9. Peripheral arterial diseases are «a window into cardiovascular health». European Society of Cardiology. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – part 1 [Электронный ресурс] [дата обращения: 2020 Апр 04]. Available from: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/peripheral-arterial-diseases-are-a-window-into-cardiovascular-health>

10. Prudnikov AR, Shchupakova AN. Multifocal atherosclerosis is one of the major risk factors that accelerates the development of acute cardiovascular events. *Med Akad Zhurn*. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35664244&> (In Russ.)

11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *ROS Kardiolog Zhurn*. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158

12. Pryshchepchenko VA. Blood serum enzymatic activities for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Vestn VGMU*. 2019;18(4):46-59. doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.46 (In Russ.)

13. Novikov DK, Novikov PD, Yanchenko VV. The methods of T and B-lymphocytes determination using the particles coupled with monoclonal antibodies. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2000;(2):31-33. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=449> (In Russ.)

14. Xu H, Zou J, Ye X, Han J, Gao L, Luo S, Wang J, Huang C, Yan X, Dai H. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 8;10:1112. doi: 10.3389/fphar.2019.01112. eCollection 2019.

15. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Feb;7(1):2-8. doi: 10.2174/157340311795677662

Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней,
тел. моб.: +375 29 515-80-15,
e-mail: prudnikov92@yandex.ru,
Прудников Александр Русланович

Сведения об авторах

Прудников Александр Русланович, ассистент кафедры внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>

Шупакова Алина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>

Коробов Геннадий Дмитриевич, к.м.н., доцент учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-6878-7573>

Информация о статье

Поступила 2 марта 2020 г.

Принята в печать 27 июля 2020 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

Address for correspondence

210009, Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze Ave., 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Internal Diseases
tel. +375 029 515-80-15,
e-mail: prudnikov92@yandex.ru
Prudnikov Alexander R.

Information about the authors

Prudnikov Alexander R., Assistant of the Department of Internal Diseases, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>

Shchupakova Alina N., MD, Professor of the Department of Internal Diseases, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-0610>

Korobov Gennadii D., PhD, Associate Professor of the Training Center for Practical Training and Simulation Training, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-6878-7573>

Article history

Arrived: 2 March 2020

Accepted for publication: 27 July 2020

Available online: 1 September 2020